



Type a plus sign (+) inside this box →

PTO/SB/21 (12-87)
Approved for use through 9/30/00. OMB 0651-0031
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

TRANSMITTAL FORM (to be used for all correspondence after initial filing)	Application Number	10 / 750,466	
	Filing Date	12/29/2003	
	First Named Inventor	Lee, Kwang-Chung	
	Group Art Unit	1614	
	Examiner Name		
Total Number of Pages in This Submission	13	Attorney Docket Number	

ENCLOSURES (check all that apply)		
<input type="checkbox"/> Fee Transmittal Form	<input type="checkbox"/> Assignment Papers (for an Application)	<input type="checkbox"/> After Allowance Communication to Group
<input type="checkbox"/> Fee Attached	<input type="checkbox"/> Drawing(s)	<input type="checkbox"/> Appeal Communication to Board of Appeals and Interferences
<input type="checkbox"/> Amendment / Response	<input type="checkbox"/> Licensing-related Papers	<input type="checkbox"/> Appeal Communication to Group (Appeal Notice, Brief, Reply Brief)
<input type="checkbox"/> After Final	<input type="checkbox"/> Petition Routing Slip (PTO/SB/69) and Accompanying Petition	<input type="checkbox"/> Proprietary Information
<input type="checkbox"/> Affidavits/declaration(s)	<input type="checkbox"/> To Convert a Provisional Application	<input type="checkbox"/> Status Letter
<input type="checkbox"/> Extension of Time Request	<input type="checkbox"/> Power of Attorney, Revocation Change of Correspondence Address	<input type="checkbox"/> Additional Enclosure(s) (please identify below):
<input type="checkbox"/> Express Abandonment Request	<input type="checkbox"/> Terminal Disclaimer	
<input type="checkbox"/> Information Disclosure Statement	<input type="checkbox"/> Small Entity Statement	
<input checked="" type="checkbox"/> Certified Copy of Priority Document(s)	<input type="checkbox"/> Request for Refund	
<input type="checkbox"/> Response to Missing Parts/Incomplete Application	Remarks	
<input type="checkbox"/> Response to Missing Parts under 37 CFR 1.52 or 1.53		

SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT	
Firm or Individual name	LEE, KWANG-CHUNG
Signature	
Date	09/14/2004

CERTIFICATE OF MAILING	
I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231 on this date: <input type="text"/>	
Typed or printed name	<input type="text"/>
Signature	<input type="text"/>
Date	<input type="text"/>

± Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.



(No. 101/104)

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder

申請日：西元 2003 年 02 月 21 日
Application Date

申請案號：092103728
Application No.

申請人：中國化學合成工業股份有限公司
Applicant(s)

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

局長
Director General

蔡練生

BEST AVAILABLE COPY

發文日期：西元 2004 年 9 月 日
Issue Date

發文字號：09320815040
Serial No.

※ 申請日期：2003.2.21

壹、發明名稱

(中文) 利用酯交換(transesterification)製造霉酚酸 2-(4-嗎啉)乙酯
(mycophenolate mofetil)之方法

(英文) _____

貳、發明人(共 3 人)

發明人 1 (如發明人超過一人, 請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 李 光 宗
(英文)

住居所地址：(中文) 桃園市東埔里大華三街7號
(英文)

國籍：(中文) 中華民國 (英文)

參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人, 請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 中國化學合成工業股份有限公司
(英文)

住居所或營業所地址：(中文) 台北縣樹林市東興街 1 號

(英文)

國籍：(中文) 中華民國 (英文)

代表人：(中文) 王 勳 聖 .
(英文)

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文) 林 淑 娟
(英文) _____

住居所地址：(中文) 台北縣樹林市復興路 198 號 8 樓之 1
(英文) _____

國籍：(中文) 中華民國 (英文) _____

發明人 3

姓名：(中文) 邱 瑞 華
(英文) _____

住居所地址：(中文) 台北縣樹林市中華路 136 號 6 樓
(英文) _____

國籍：(中文) 中華民國 (英文) _____

肆、中文發明摘要

本發明係有關霉酚酸 2-(4-嗎啉) 乙酯之製造方法之改良，利用霉酚酸的酯類衍生物與 2-(4-嗎啉) 乙醇在酯交換觸媒的催化下反應而成，可進一步在酸性、鹼性的條件下處理後可得高純度產品。本方法具有反應時間短和純度高之特點。

伍、英文發明摘要

Abstract of the Disclosure:

A process for making mycophenolate mofetil comprising: conducting a catalytic transesterification by reacting a low-carbon alkyl ester of mycophenolic acid with 2-morpholinoethanol [also named as 4-(2-hydroxyethyl) morpholine] to obtain a crude product of mycophenolate mofetil, which is then isolated and purified.

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第三十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

BEST AVAILABLE COPY

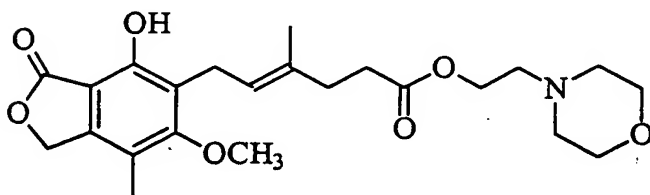
BEST AVAILABLE COPY

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【發明所屬之技術領域】

霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯之化學結構如式(1)所示：



(1)

在美國專利 4753935 中發表霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯或其在製劑可接受的鹽類是一種免疫抑制劑，同時也具有抗發炎、抗腫瘤和抗病毒的藥效。

【先前技術】

在美國專利 4753935 中發表第一種方法製造霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯係利用霉酚酸和亞硫酰氯(thionyl chloride)生成氯化酰(acid chloride)，再與 2-〈4-嗎啉〉乙醇反應而得，衍生若干副反應，造成不純物含量太高，致降低最終產品之產率；第二種方法係利用霉酚酸和 2-〈4-嗎啉〉乙醇在二環己基碳二亞胺(dicyclohexylcarbodiimide)的存在下而得，該霉酚酸與 2-〈4-嗎啉〉乙醇反應不易進行，致使產率亦不高。而此兩種製法的共同缺點是不純物的含量太高。

在美國專利 5247083 中發表另一種方法製造霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯係利用霉酚酸和 2-〈4-嗎啉〉乙醇在可以共沸除水的溶劑下不須任何的催化劑下直接酯化而得。此方法的缺點是反應的時間太長，例如該霉酚酸與 2-〈4-嗎啉〉乙醇在反應混合物加熱過程中即耗去 63 小時以上，故浪費能源，增加製造成本。

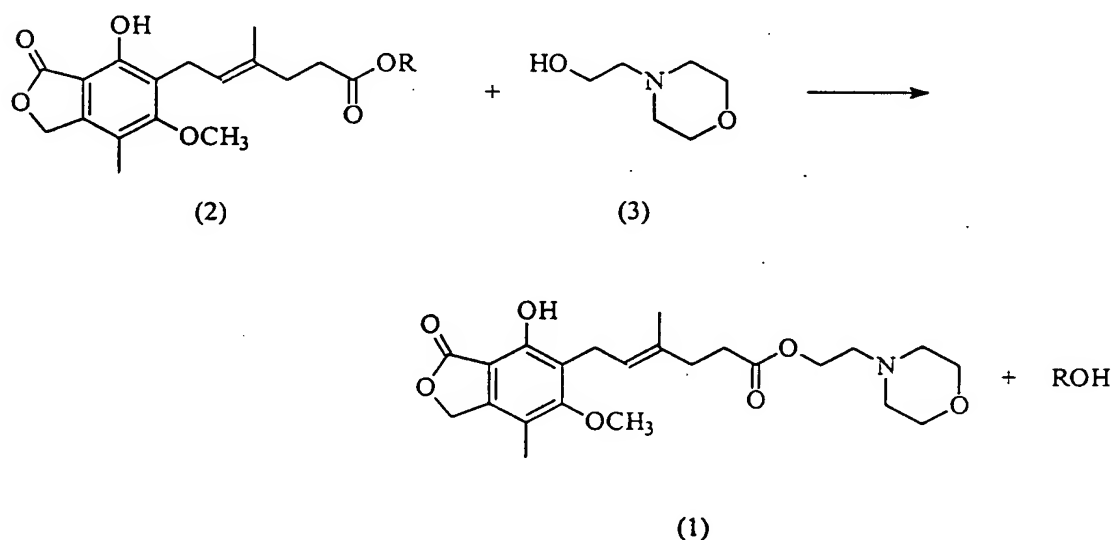
在世界專利 WO 00/34503 中發表一種方法製造霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯係利

用霉酚酸和 2-(4-嗎啉)乙醇在無任何溶劑和催化劑下直接加熱酯化而得。此方法的缺點是反應的不純物的含量太高。

以上諸先前技術之製法或因其副反應太多致使產率降低或因反應時間太長，而現其缺點。

【內容】

霉酚酸和 2-(4-嗎啉)乙醇要進行酯化反應比較困難，反應時間會過長；若將霉酚酸先活化成氯化醯或酸酐會造成活性太強而生成其他的副反應，因此本發明係利用霉酚酸(mycophenolic acid)和較易進行酯化的低碳數醇先進行酯化反應以生成霉酚酸之烷基酯，例如霉酚酸甲酯(methyl mycophenolate)，再與 2-(4-嗎啉)乙醇在酯交換觸媒的存在下依下式反應而成：



其中 R 為甲基、乙基、丙基、或丁基。

反應停止後可將反應液加入鹽酸使生成霉酚酸 2-(4-嗎啉)乙酯之鹽酸鹽，然後利用其鹽酸鹽對水的溶解度大於對有機溶劑的溶解度，但霉酚酸之烷基酯[式(2)]並不會形成鹽酸鹽，對有機溶劑的溶解度大於水，因此可將起始物和產物分離，

再加入氫氧化鈉中和其鹽酸鹽，以有機溶劑萃取便可得霉酚酸 2-(4-嗎啉)乙酯。而酯交換觸媒係選自鹼金屬鹽類、鹼土金屬鹽類和氧化亞錫，其中以二丁基氧化亞錫(dibutyltin oxide)最適合。而其用量可由 1~100%，以 5~70%最適合。2-(4-嗎啉)乙醇的使用量可由 1~20 當量，以 1.01~2 當量最適合。反應溫度可由 30~180℃，以 80~160℃最適合。反應溶劑係選自苯、甲苯、二甲苯或其混合物，亦可用任何溶劑。

【實施方式】

本發明可由以下諸實施例說明其製程，但本發明之範圍並非侷限在以下所述之實施例：

實施例 1

加入霉酚酸甲酯〈20.0 克，59.8 毫莫耳〉和 2-(4-嗎啉)乙醇〈8.2 克，62.6 毫莫耳〉於 40 毫升甲苯中，再加入二丁基氧化亞錫〈7.4 克，29.8 毫莫耳〉，加熱反應液使其內溫到達 120℃，維持此溫度並反應 24 小時。HPLC 製程追蹤發現尚有 1.3%霉酚酸甲酯未反應。將反應液降溫至室溫，加入 100 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 100 毫升乙酸乙酯後攪拌 5 分鐘，以矽藻土過濾不溶物，以分液漏斗分離有機層和水層，水層部分再以 100 毫升乙酸乙酯萃取一次，合併有機層，同時加入 200 毫升的水，以 6N 鹽酸將水溶液調到 PH=1.5，水層以 100 毫升乙酸乙酯萃取兩次，水層部分再以 20%氫氧化鈉水溶液調到 PH=7.7，以 100 毫升乙酸乙酯萃取兩次，合併有機層並以 100 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗一次，有機層以無水硫酸鎂，經乾燥、過濾、減壓濃縮得到 23.2 克霉酚酸 2-(4-嗎啉)乙酯，產率為 89.5%。

實施例 2

加入霉酚酸甲酯〈10 克，29.9 毫莫耳〉和 2-〈4 嗎啉〉乙醇〈4.1 克，31.3 毫莫耳〉於 20 毫升二甲苯中，再加入二丁基氧化亞錫〈3.7 克，14.9 毫莫耳〉，加熱反應液使其內溫到達 145°C，維持此溫度並反應 16 小時。HPLC 製程追蹤發現尚有 4.2% 霉酚酸甲酯未反應。將反應液降溫至室溫，加入 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 50 毫升乙酸乙酯後攪拌 5 分鐘，以矽藻土過濾不溶物，以分液漏斗分離有機層和水層，水層部分再以 50 毫升乙酸乙酯萃取一次，合併有機層，同時加入 50 毫升的水，以 6N 鹽酸將水溶液調到 PH=1.5，水層以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，水層部分再以 30% 氫氧化鈉水溶液調到 PH=7.7，以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，合併有機層並以 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗一次，有機層已無水硫酸鎂，經乾燥、過濾、減壓濃縮得到 9.95 克霉酚酸 2-〈4 嗎啉〉乙酯，產率為 76.7%。

實施例 3

加入霉酚酸甲酯〈10.0 克，29.9 毫莫耳〉和 2-〈4 嗎啉〉乙醇〈12.3 克，93.9 毫莫耳〉，再加入二丁基氧化亞錫〈3.7 克，14.9 毫莫耳〉，加熱反應液使其內溫到達 120°C，維持此溫度並反應 18.5 小時。HPLC 製程追蹤發現尚有 4.3% 霉酚酸甲酯未反應。將反應液降溫至室溫，加入 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 50 毫升乙酸乙酯後攪拌 5 分鐘，以矽藻土過濾不溶物，以分液漏斗分離有機層和水層，水層部分再以 50 毫升乙酸乙酯萃取一次，合併有機層，同時加入 50 毫升的

水，以 6N 鹽酸將水溶液調到 PH=1.5，水層以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，水層部分再以 30% 氫氧化鈉水溶液調到 PH=7.7，以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，合併有機層並以 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗一次，有機層已無水硫酸鎂，經乾燥、過濾、減壓濃縮得到 8.0 克霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯，產率為 61.5%。

實施例 4

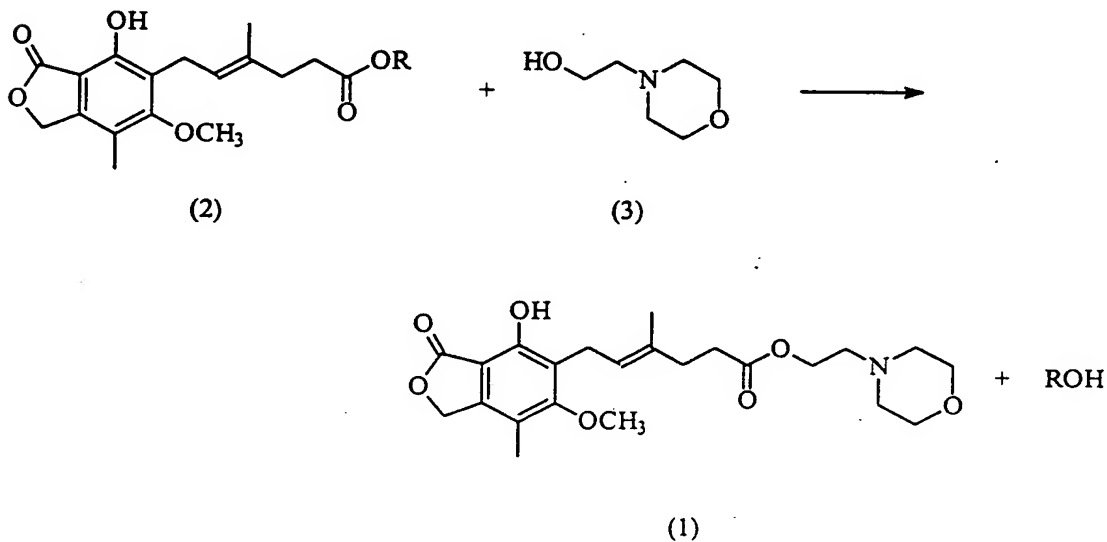
加入霉酚酸乙酯〈4.85 克，13.9 毫莫耳〉和 2-〈4-嗎啉〉乙醇〈1.93 克，14.7 毫莫耳〉於 9.7 毫升甲苯中，再加入二丁基氧化亞錫〈1.73 克，7.0 毫莫耳〉，加熱反應液使其內溫到達 120~130°C，維持此溫度並反應 19.5 小時。HPLC 製程追蹤發現尚有 2.2% 霉酚酸乙酯未反應。將反應液降溫至室溫，加入 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 50 毫升乙酸乙酯後攪拌 5 分鐘，以分液漏斗分離有機層和水層，水層部分再以 50 毫升乙酸乙酯萃取一次，合併有機層，同時加入 50 毫升的水，以 6N 鹽酸將水溶液調到 PH=1.5，水層以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，水層部分再以 30% 氫氧化鈉水溶液調到 PH=9.2，以 50 毫升乙酸乙酯萃取兩次，合併有機層並以 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗一次，有機層已無水硫酸鎂，經乾燥、過濾、減壓濃縮得到 4.21 克霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯，產率為 69.7%。

由以上諸實施例，可見藉本發明方法製得之霉酚酸 2-〈4-嗎啉〉乙酯，其產率甚高，且反應時間不長，而優異、進步於先前技術者。

申請專利範圍

1. 一種利用酯交換製造霉酚酸 2-〈4嗎啉〉乙酯[式(1)]之方法，係包括下列步驟者：

- (1) 先將霉酚酸之烷基酯[式(2)]與 2-〈4嗎啉〉乙醇[式(3)]在酯交換觸媒存在下反應製得霉酚酸 2-〈4嗎啉〉乙酯[式(1)]之初產品者；



- (2) 將步驟(1)所得初產品調至酸性，以與水不互溶的有機溶劑萃取以除去殘餘之霉酚酸烷基酯者，再將水層部份調至鹼性，以與水不互溶的有機溶劑萃取霉酚酸 2-〈4嗎啉〉乙酯 [式(1)]。
2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中步驟(1)之酯交換觸媒係二丁基氧化亞錫。
3. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中步驟(2)之有機溶劑係選自苯、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物。
4. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該霉酚酸之烷基酯係選自霉酚酸甲酯、霉酚酸乙酯、霉酚酸丙酯或霉酚酸丁酯。